

Instituto de Ciências Biomédica de Abel Salazar
Centro Hospitalar do Porto
Universidade do Porto

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de revisão Bibliográfica

Icterícia neonatal no recém-nascido de termo

Diogo Rodrigues Romano

Orientador:

Prof. Doutor José Pombeiro Veloso

Professor auxiliar convidado do MIM-ICBAS

Assistente Hospitalar graduado de Neonatologia

Porto, 2017

Agradecimentos

Ao Doutor Pombeiro, o meu sincero agradecimento pela orientação, pela disponibilidade constante e pelas críticas e opiniões, imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, por todo o sacrifício que tiveram, por todo o apoio incondicional, toda a paciência e dedicação, o meu eterno obrigado. Obrigado por me terem conseguido ajudar a concretizar este sonho de criança.

À minha família, em geral, por toda a compreensão face às minhas ausências, por todo o carinho e por me fazerem sentir sempre a pessoa mais realizada, este trabalho é dedicado a vocês.

Aos meus amigos de curso, amigos que levo para vida, obrigado por todos os momentos que passamos juntos, por todo o apoio e disponibilidade.

Lista de siglas e abreviaturas:

RN: recém-nascido

UDP glicuroniltransferase: uridinodifosfoglucuronato glucuronosiltransferase

G6PD: desidrogenase glucose-6-fosfato

Rh: Rhesus

TORCH: Toxoplasmose, Outras (Sífilis, Varicella Zoster, Parvovírus B19), Rubéola, Citomegalovírus, Herpes.

BT: Bilirrubina total

CID: Coagulação intravascular disseminada

RCIU: Restrição ao crescimento intra-uterino

Índice de tabelas:

Tabela 1: Principais diagnósticos diferenciais de icterícia neonatal

Tabela 2: Fatores de risco para hiperbilirrubinémia severa

Índice de Algoritmos:

Algoritmo 1: Avaliação inicial do RN icterico

Algoritmo 2: Investigação da causa de hiperbilirrubinémia

Resumo

A icterícia, coloração amarela da pele, mucosas e escleróticas, é o sinal mais frequentemente relatado no período neonatal, sendo visível sempre que o valor de bilirrubina total no sangue é superior a 5 mg/dl. Apesar de geralmente ser fisiológica, a sua avaliação deve ser cuidadosa já que vários fatores podem condicionar a sua evolução para uma situação patológica, com necessidade de tratamento e, em casos menos frequentes, situações patológicas *ab initio*.

Nesse sentido, será revisto o metabolismo da bilirrubina, os diagnósticos diferenciais da icterícia neonatal, fatores de risco, as manifestações clínicas da encefalopatia aguda, abordagem diagnóstica e as alternativas ao tratamento.

Palavras-chave: icterícia neonatal, período neonatal, icterícia fisiológica, icterícia patológica, encefalopatia aguda.

Abstract

Jaundice, yellowing of the skin, mucous and sclera, is the most frequently reported sign in the neonatal period and is always visible when the bilirubin in the blood is greater than 5 mg/dl. Although it is usually physiological, its evaluation must be careful since several factors can condition its evolution to a pathological situation, in need of treatment and, in less frequent cases, pathological situations *ab initio*.

In this sense, we will review the metabolism of bilirubin, the diagnoses of neonatal jaundice, risk factors, clinical manifestations of acute encephalopathy, diagnostic approach and alternatives to treatment.

Key words: neonatal jaundice, neonatal period, physiological jaundice, pathological jaundice, acute encephalopathy.

Índice

Introdução	1
Metabolismo da bilirrubina	2
Diagnóstico diferencial.....	2
Fatores de Risco.....	5
Manifestações Clínicas da encefalopatia	6
Abordagem diagnóstica.....	7
Tratamento	8
Fototerapia.....	8
Exsanguino-transfusão.....	9
Imunoglobulina Humana	10
Fenobarbital e Metaloporfirinas.....	10
Tratamento da colestase.....	11
Conclusão.....	11
Bibliografia	12
Anexo 1.....	16
Anexo 2.....	17

Introdução

O período neonatal, desde o nascimento até 28 dias de vida, é uma fase de adaptação do recém-nascido com inúmeras alterações fisiológicas.¹

A primeira semana, período neonatal precoce, está associada a maior morbidade e mortalidade.¹ De facto, a grande maioria dos recém-nascidos – 60% de termo e 80% de pré-termo – desenvolvem um estado de hiperbilirrubinémia que é conhecido como icterícia neonatal.^{2,4,5,6,7} Esta define-se como uma coloração amarelada notada essencialmente nas escleróticas, sulcos nasogenianos e ponta do nariz, resultante da deposição de bilirrubina livre, sendo visível com níveis de bilirrubina total superiores a 5 mg/dl.^{2,3,8,9,10}

A hiperbilirrubinémia deve-se ao aumento do *turnover* eritrocitário associado à imaturidade hepática do recém-nascido, resulta num desnivelamento entre a produção e a conjugação de bilirrubina.^{9,8,12} Apesar de ser uma situação fisiológica, quando surge nas primeiras 24 horas ou se mantém por mais de 2 semanas de vida e quando os níveis de bilirrubina metabolizada ultrapassam os 20% da bilirrubina total, estamos perante uma situação patológica.^{3,8,12}

A avaliação adequada desta condição é ainda determinante dado o risco de acima de valores variáveis de bilirrubina livre poder haver encefalopatia aguda com sequelas incapacitantes – *Kernicterus*.^{2,3,13,14,15,16,17,18}

Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina livre, podendo ser neurotóxica em concentrações elevadas, tem em baixas concentrações uma ação antioxidante importante no recém-nascido.^{3,19,20,21,22} O metabolismo da bilirrubina compreende um conjunto de etapas desde a sua produção até à captação e excreção hepática.²³

Noventa por cento da bilirrubina surge como consequência do catabolismo do heme, libertado após a destruição de glóbulos rubros.²⁴

No sistema reticulo-endotelial por ação da *heme-oxigenase* ocorre oxidação do heme em biliverdina, que posteriormente é reduzida em bilirrubina.^{24,25,26} A bilirrubina é libertada na circulação sanguínea podendo ligar-se reversivelmente à albumina. Posteriormente é captada pelo hepatócito onde é conjugada pela ação da *UDP glicuroniltransferase*.^{27,28} A bilirrubina direta ou conjugada é depois excretada pelo sistema digestivo do recém-nascido.^{2,3,11,25,29}

Diagnóstico diferencial

A idade gestacional, o estado clínico e o tempo decorrido entre o nascimento e a perceção da coloração amarela do RN são fundamentais para efetuar o diagnóstico diferencial.^{30,31}

Praticamente todos os recém-nascidos têm bilirrubina total superior a 1 mg/dl.^{2,3,32} Em condições normais e fisiológicas, nos primeiros dias de vida o aumento da bilirrubina total pode chegar aos 5 mg/dl², atingindo o pico ao 5º dia após o nascimento.³³ Esta hiperbilirrubinémia, geralmente não metabolizada, começa a estabilizar a partir do 6º dia, altura em que o fígado adquire a capacidade de conjugar a bilirrubina. Os níveis vão depois baixando, deixando a icterícia de ser perceptível até ao 15º dia de vida.^{2,32,33}

Contudo, além das situações fisiológicas, há situações patológicas *ab initio* ou situações que pela sua extensão temporal se tornam patológicas.^{2,32}

A icterícia de aparecimento ao nascimento ou nas primeiras 24 horas é sempre patológica e sugere a existência de hemólise pré-natal.^{2,34} A anemia hemolítica é uma das causas major de hiperbilirrubinemia grave e, consequentemente, de neurotoxicidade.³⁵ As três principais causas de anemia hemolítica são a incompatibilidade Rh, a incompatibilidade ABO e deficiência na G6PD.^{31,30}

Geralmente a transmissão de Rh positivo do feto para uma mãe Rh negativo ocorre no momento do parto, pelo que a doença hemolítica do recém-nascido raramente ocorre numa primeira gestação.³⁶

Em termos de incompatibilidade ABO, os fetos com mães portadoras do grupo O devem ser rastreados, uma vez que há incompatibilidade em cerca de 15-20% entre mães grupo O e os fetos grupo A ou B. Uma reação de coombs positiva faz suspeitar de doença hemolítica por incompatibilidade mãe-feto.^{37,38,39}

A deficiência na G6PD é uma das deficiências enzimáticas mais comuns de que se deve suspeitar na presença de icterícia grave no RN com história familiar ou proveniente de zona onde esta deficiência seja comum.^{40,41}

A icterícia que se prolonga além dos 15 dias de vida – icterícia prolongada – é também considerada patológica. No entanto, nos RN alimentados com leite materno esta situação está associada à presença de β glucuronidase no leite que provoca desdobramento a nível intestinal da bilirrubina conjugada em não conjugada, a qual é absorvida com consequente recirculação hepática. Trata-se de uma situação benigna e a interrupção do aleitamento materno não é aconselhada.^{2,3,42,43}

Outras situações, nomeadamente metabólicas (hipotireoidismo, galactosemia) e infecciosas (grupo TORCH) podem ser causa de icterícia prolongada.^{2,3,44}

Para além do valor de bilirrubina total é importante determinar o valor da bilirrubina conjugada em circulação. Valores de bilirrubina total superiores a 5

mg/dl, com bilirrubina conjugada superior a 20% do valor da bilirrubina total, são a favor de colestase neonatal. As colestases neonatais podem estar mascaradas pelos valores altos de bilirrubina total, pelo que se deve solicitar a dosagem de bilirrubina direta para despiste desta situação. De entre as etiologias possíveis no RN de termo, a atresia biliar é a causa mais frequente.^{3,45,46,47,48}

Portanto, os diagnósticos diferenciais podem ser sistematizados por: aumento da produção de bilirrubina livre; diminuição da metabolização; diminuição do clearance; aumento da circulação enterohepática, tendo de ser enquadrado pela idade cronológica, idade corrigida e situação clínica do RN. Os principais diagnósticos diferenciais encontram-se resumidos na tabela 1, que se segue, adaptada dos Consensos da sociedade portuguesa de Neonatologia de Outubro de 2013.

Tabela 1: principais diagnósticos diferenciais de icterícia neonatal ^{2,3}

Primeiras 24 h	Após 24h	Após 15 dias
Hemólise por iso-imunização	Fisiológica	Associada à amamentação
	Icterícia familiar não hemolítica	Anemia hemolítica congénita
Defeitos enzimáticos do eritrócito	Crigler-Najjar e Gilbert	
Defeito na membrana do eritrócito	Sépsis/infeção urinária	Metabólicas: Galactosemia, hipotireoidismo
Sépsis		Sépsis
Infeções congénitas		atresia biliar, deficiência de α 1-antitripsina

Fatores de Risco

A presença de fatores de risco major e minor ao RN potenciam as situações de risco neurológico. Esses fatores de risco encontram-se listados na tabela 2, que se segue, adaptada dos Consensos da sociedade portuguesa de Neonatologia de Outubro de 2013.

Tabela 2: Fatores de risco para hiperbilirrubinémia severa ^{2,3}

Fatores de risco Major	Fatores de risco Minor
Bilirrubina total > Percentil 95	Bilirrubina total entre o percentil 75 e 95
Icterícia nas primeiras 24h	Icterícia antes da alta
Incompatibilidade sanguínea ou deficiência na G6PD	Feto macrossómico
Idade gestacional entre 35-36 semanas	Entre as 37-38 semanas de gestação
Cefalohematoma	Feto do sexo masculino
Amamentação materna exclusiva	Mãe > 25 anos
Fototerapia prévia em irmão	Irmão com icterícia
Mãe asiática	

Manifestações Clínicas da encefalopatia

Kramer, em 1969, demonstrou uma relação entre os níveis de bilirrubina e a expressão da coloração amarelada na pele do recém-nascido.³ A icterícia é detetada, inicialmente, nas escleróticas e tem uma progressão céfalo-caudal à medida que os níveis séricos aumentam.^{2,3,49} A percepção da icterícia na face ocorre quando os níveis de bilirrubina total estão acima dos 5 mg/dl. Quando detetada nos membros inferiores assume-se como tendo valores significativos que tem de ser analisados à luz dos níveis séricos de bilirrubina.^{2,3}

Um nível de bilirrubina não conjugada superior a 25 mg/dl no sangue venoso, nível que corresponde à observação da icterícia nos membros inferiores, favorece a difusão da bilirrubina não conjugada através da barreira hematoencefálica causando neurotoxicidade, conhecida como encefalopatia bilirrubínica aguda.^{50,51} Esta pode agravar-se em situações de hipoalbuminémia, acidose, hipoxia e sépsis.^{2,3} Os locais de predileção para a deposição de bilirrubina são os gânglios da base e os núcleos do tronco cerebral.³

Geralmente, os sinais iniciais são inespecífico. Letargia, diminuição da sucção durante o aleitamento e perda do reflexo de Moro são referidos nos primeiros 2-5º dia após o nascimento. Por volta da primeira semana de vida, o RN fica hipertónico apresentando uma postura anormal em opistótono e retrocolis.^{2,3,52}

A maioria das crianças que evoluem para as fases mais graves, após um maior tempo de exposição à bilirrubina, acabam por morrer ou apresentam sequelas irreversíveis que envolvem o sistema extra-piramidal, visual e audivo – *Kernicterus*.^{2,50,51}

A atetose é o transtorno de movimento mais típico nestes RN com atingimento prologando, podendo em algumas situações apresentarem-se sob a forma de coreia, havendo uma tendência para o atingimento mais pronunciado das extremidades superiores. Pelo dano que ocorrer no tronco encefálico, os movimentos oculares são afetados, surgindo como um olhar vertical para cima.²

As alterações auditivas, são contudo, o achado mais consistente podendo ser a única manifestação de uma agressão encefálica crónica. Em termos cognitivos o funcionamento intelectual não é tipicamente afetado. Uma grande maioria dos RN, cerca de 75%, desenvolve uma hipoplasia do esmalte.^{2,52,53,54}

A monitorização dos recém-nascidos e o tratamento eficaz tornam este evento raro, na maioria dos países, independentemente da incidência de hiperbilirrubinémia.^{2,3,53}

Abordagem diagnóstica

Após o nascimento, qualquer recém-nascido deve ser avaliado duas vezes por dia para pesquisar sinais de icterícia, realizando dígito-pressão sobre a pele, quando se torna difícil de avaliar. Idealmente devem ser avaliados sob luz natural.^{2,3} Quando presente, a sua quantificação é necessária. A quantificação pode ser feita no sangue venoso, sangue capilar ou método transcutâneo. Os métodos transcutâneo e capilar são métodos de rastreio que devem ser confirmados pela determinação laboratorial no sangue venoso.^{55,56}

Os algoritmos que se encontram em anexo foram adaptados e retirados dos Consensos da Sociedade Portuguesa de Neonatologia de Outubro de 2013.

Tratamento

Perante uma hiperbilirrubinemia não conjugada no RN, o tratamento passa por prevenir situações de neurotoxicidade diminuindo os seus níveis em circulação.^{2,3,57}

Fototerapia

A fototerapia é o tratamento padrão em casos de hiperbilirrubinemia, contudo, após várias décadas de uso, ainda hoje são debatidas as suas características de forma a atingir níveis mais efetivos de fototerapia.⁵⁸

É realizada para prevenir a progressão para uma encefalopatia bilirrubínica, reduzindo os níveis de bilirrubina anormalmente elevados, pela sua conversão em isómeros solúveis em água, passíveis de serem excretados pelo rim ou fígado.^{3,59,60}

A eficácia depende das características dos aparelhos de fototerapia. A radiação deve ser emitida com um comprimento de onda na zona do azul-verde (aproximadamente 450 nm), com intensidade $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, isto no caso uma fototerapia intensiva, já que a convencional trabalha com metade das doses. Em termos de comprimentos de onda, verificou-se que a radiação mais próxima da cor azul produz mais isómeros Z,E comparativamente à radiação mais próxima do turquesa, que produz mais lamirrubina. Os isómeros Z,E são mais lentamente eliminados do que os de lamirrubina e, dessa forma, a luz turquesa parece ser mais efetiva que a luz azul.⁶¹ A utilização de estruturas com propriedades refletoras ampliam a foto-isomerização.³

A interação da radiação com a bilirrubina indireta cria uma reação de foto-isomerização, convertendo-a no isómero 4Z,15E solúvel em água. Nesse sentido, a alimentação deve ser mantida para garantir uma diurese adequada. A isomerização é rápida e é notada no sangue poucos minutos após o início da fototerapia, constituindo cerca de um quarto da bilirrubina sérica total às 4 horas de irradiação.⁶²

Mreihil e colaboradores compararam o efeito da fototerapia entre o uso de uma única lâmpada fluorescente, uma lâmpada dupla e o uso de fotodiodos na formação de fotoisômeros de bilirrubina. Verificaram que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos na formação de isômeros.⁶³

Devido à sua polaridade, o isômero tem dificuldade em passar a barreira hematoencefálica reduzindo o risco de neurotoxicidade.^{2,3,59} A partir do momento em que os níveis em circulação estão abaixo dos 12-14 mg/dl pode-se suspender a fototerapia.^{2,3,63}

Exantema eritematoso, hipertermia e diarreia são possíveis efeitos secundários. Em situações de hiperbilirrubinemia associada a colestase, não se deve usar pela sua ineficácia e pela síndrome do bebê bronze.³

Exsanguino-transfusão

Desde a sua introdução, a exsanguino-transfusão é considerada a técnica mais efetiva na remoção de bilirrubina, sendo particularmente útil em casos refratários à fototerapia, como nos casos de hemólise por isoimunização, prevenindo a morbimortalidade associada à hiperbilirrubinemia.^{3,64,65}

O sangue usado para substituição é desprovido de antígenos sensibilizadores, ou seja, Rh negativo e sem antígeno A e B. A perfusão de albumina, duas horas antes do procedimento, desvia a bilirrubina extravascular para a circulação permitindo a sua maior remoção.³

Apesar de eficaz, ainda que morosa e dispendiosa, é um procedimento de risco não isento de efeitos colaterais. Sépsis, distúrbios hidroeletrólíticos, arritmias cardíacas, trombose da veia porta, tromboflebite, trombocitopenia e enterocolite necrotizante são as principais complicações desta técnica, que surgem em cerca de 1% dos recém-nascidos, sujeitos ao procedimento.^{3,65,66,67}

Imunoglobulina Humana

Apesar de ainda não estar aprovada em Portugal para o tratamento da icterícia neonatal por isoimerização Rh o seu uso em doses 0,5 a 1 g/kg mostrou-se eficaz na redução dos níveis séricos de bilirrubina não conjugada.^{2,68} Nesse sentido, diminui a necessidade de exsanguino-transfusão ou fototerapia nos RN que se apresentam com icterícia nas primeiras 24 horas após o nascimento.^{2,3,69}

Fenobarbital e Metaloporfirinas

O fenobarbital aumenta a excreção hepática, convertendo a bilirrubina não conjugada em conjugada. Apesar disso, os efeitos benéficos contrabalançados com os possíveis efeitos laterais não justificam o seu uso.^{3,70}

As metaloporfirinas, apesar de ainda não aprovadas, parecem ser promissoras. Uma dose intramuscular, única ao nascimento, parece reduzir a necessidade de fototerapia subsequente, uma vez que há inibição competitiva na conversão do heme em biliverdina. É particularmente interessante na icterícia associada à isomerização na doença hemolítica. A investigação sobre esta terapêutica continua de forma a avaliar o risco-benefício inerente.^{2,3,71}

Tratamento da colestase

O tratamento da hiperbilirrubinemia associada à colestase varia de acordo com a sua etiologia. Numa primeira análise é importante perceber se é uma situação passível de ser tratada com terapêutica médica específica, como galactosemia e toxoplasmose congênita, ou se necessita de intervenção cirúrgica imediata, como no caso da atresia biliar. De resto, o tratamento passa pela evicção de complicações associadas à má absorção e consequentemente défice vitamínico.^{72,73}

O ácido ursodesoxicólico tem benefício em várias formas de colestase, incluindo no pós-cirúrgico de atresia biliar, por parecer estimular o fluxo biliar.⁷⁴

Frequentemente, o recém-nascido com colestase apresenta má absorção, manifestada por esteatorreia. A absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K depende da presença de ácidos biliares. Nesse sentido é importante a suplementação com retinol, colecalciferol, alfa-tocoferol e fitomenadiona, respectivamente, que se deve continuar até três meses após a resolução da icterícia.^{36,75,76}

Conclusão

A icterícia neonatal, sendo uma situação comum e de evolução habitualmente benigna pode, no entanto, ser sinal de patologias que põem em risco a vida dos RN, bem como a sua integridade neurológica, ou obrigam a um trabalho multidisciplinar com a participação de hematologia, hepatologia e endocrinologia para o seu diagnóstico, tratamento e seguimento.

Por este motivo, todo o RN ictérico tem que ser cuidadosamente avaliado, sendo que aqueles que apresentam icterícia à data de alta devem ser orientados para observação sequencial em ambulatório.

Bibliografia

1. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (2015). Overview of the mortality and morbidity, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
2. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (2015). Digestive System disorders, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
3. Icterícia Neonatal – Consensos da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, Outubro 2013.
4. Chou RH, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. (2003). Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*, 112: 1264–73.
5. Garfunkel, L.C., Kaczorowski, J., Christy, C (2002). *Mosby's pediatric clinical advisor: instant diagnosis and treatment*. Elsevier Health Sciences.
6. Mateo PC, Lee KS, Barozzino M, Sgro M (2013). Management of neonatal jaundice varies by practitioner type. *Can Fam Physician*, 59(8): e379-86.
7. Ahmed S, Talukder MQK (1983) Hyperbilirubinemia in the newborn. *Bang J Child Health*, 6: 17–21.
8. Madlon-Kay, D. J.(1997), Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses, physicians, and icterometer. *Pediatrics*. 100 (3)
9. Singh M. Jaundice (2004) In: *Care of the newborn*. 6th edn, New Delhi: Sagar Publications, 239–255.
10. Kramer, L.I.(1969), Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Amer. J. Dis. Child*. 118:454–458.
11. McDonagh, A.F.(2007), Movement of bilirubin and bilirubin conjugates across the placenta. *Pediatrics*. 119(5):1032–1033.
12. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al.(2002). Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*: 110:e47.
13. Walter WJ, Brown WR.(1955) Bilirubin encephalopathy: studies related to cellular respiration. *Am J Dis Child*, 90:603–607.
14. Shapiro SM.(2012) Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, editors. , editors. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill:229–42.
15. Brites D, Brito MA.(2012) Bilirubin toxicity. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, editors. , editors. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill:115–43.
16. Cremer, R.J., Perryman, P.W., and Richards, D.H. (1958). Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *The Lancet*, Elsevier. 271(7030):1094–1097.
17. Cappellini, M.D., Di Montemuros, F.M., Sampietro, M. et. Al. (1999). The interaction between Gilbert's syndrome and G6PD deficiency influences bilirubin levels. *Br. J. Haematol*. 104(4):928–929.
18. Newman, T.B., Escobar, G.J., Gonzales, V.M. et al. (1999). Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 104 (6).
19. Nag N, Halder S, Chaudhuri R. et al (2009). Role of bilirubina as antioxidante in neonatal jaundice and effect of ethanolic extract of sweet lime peed on experimentally induced jaundice rat. *Indian J Biochem Biophys*, 46:73-78.
20. Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B. et al (2011). Uric acid: a new antioxidante in patients with pemphigus vulgaris. *IDJ*, 56(3):278-281.

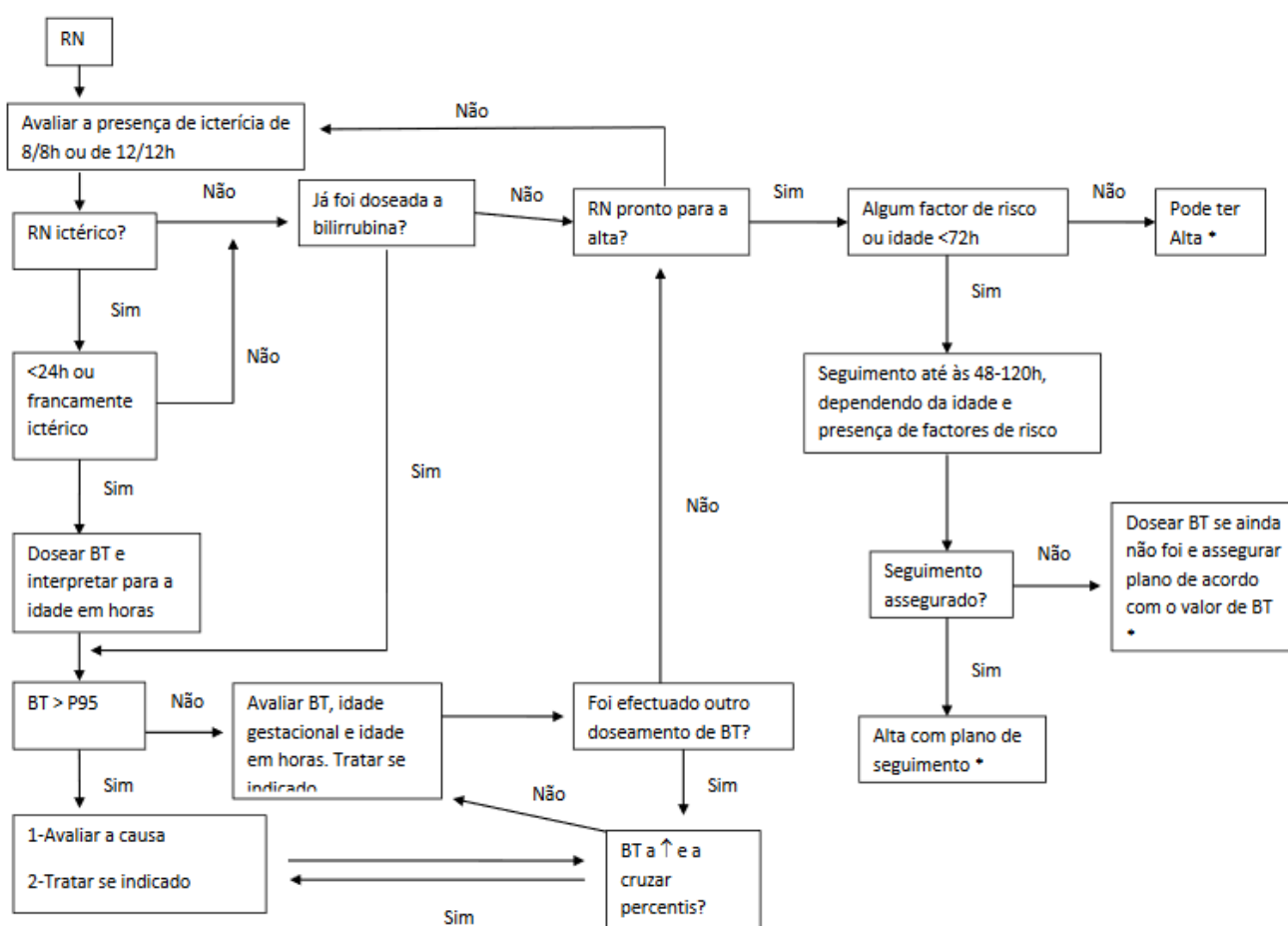
21. Barikbin B, Yousefi M, Rahimi H. et al (2011). Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol*, 36(8): 851-54.
22. Doré S, Takahashi M, Ferris CD, et al. (1999). Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA*;96:2445-50.
23. Schinoni MI.(2006) Fisiologia hepática. *Gaz Méd Bahia*, 76 (Sup. 1):S5-S9.
24. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
25. Barbosa FT, Santos SML, Costa JSMB, Bernardo RC (2004) Anestesia em Paciente com Síndrome de Gilbert. *Relato de Caso. Rev Bras Anesthesiol*, 54: 3:399-403.
26. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M.(1994) The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*;14:296-300.
27. Facchini FP, Assis AM (2005). Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada devido à associação entre síndrome de Gilbert e doença hemolítica por incompatibilidade RhD. *J Pediatr (Rio J.)*. 2005; 81:421-4.
28. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins e Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier;
29. Franchi-Teixeira AR, Antoniali F, Boin IFSF et. Al (1997). Icterícia Obstrutiva: conceito, classificação, etiologia e fisiopatologia. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 30:159-63.
30. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297–316.
31. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, et al. (2008). Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr*, 75(2):157-163.
32. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, et al. (1971). Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest*, 50:1-8;
33. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK (2001). Neonatal hyperbilirubinemia. *NEJM*, 344(8):581-290.
34. Boyd S.(2004)Treatment of physiological and pathological neonatal jaundice. *Nurs Times* 100(13):40-43.
35. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al.(2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant of 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*, 124(4):1193–8.
36. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (2015). Blood disorders, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
37. Tirona RG, Leake BF, Merino G et al. (2001). Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African americans. *J Biol Chem*, 276:355669-35675.
38. Murray NA, Roberts IA (2007). Haemolytic disease of the newborn. *ADC Fetal Neonatal Ed*, 92:83-8.
39. Yigit S, Gursoy T, Kanra T et al (2005). Whole Blood versus red cells and plasma for exchange transfusion in ABO haemolytic disease. *Tranfus Med*, 15:313:8.
40. Moiz B, Nasir A, Khan SA et al. (2012). Neonatal hyperbilirubinemia in infants with G6DPc.563C>T variant. *BMC Pediatrics*, 12:126-133.
41. Cappellini MD, Fiorelli G.(2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 371:64–74.
42. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H et al. (2000). Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirrubina uridine disphospate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 106(5): E59.
43. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S et al. (2015) Role of extrahepatic UDP glucuronosyltransferase 1A1: advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia, *Toxicol Appl Pharmacol*, 289(1): 124–132.

44. Mesic I, Milas V, Medimurec M et al. (2014). Unconjugated pathological jaundice in new-borns. *Coll Antropol*, 38(1):173-8.
45. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C: Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis, *Italian Journal of Pediatrics* 2015, 41:69.
46. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al.(2004) Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39(2):115–28.
47. Landing BH, Wells TR, Ramicone E.(1985) Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol*, 4(3–4):309-19.
48. Wadhwani SI, Turmelle YP, Nagy R, et al. (2008). Prolonged neonatal jaundice and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics*, 121(5):e1438–40.
49. Cashore WJ (2000). Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol*, 27:17-9.
50. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F et al. (2002). Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Peadiatrics* 110:e50.
51. Boo NY, Ishak S. (2007). Predicition of severe hyperbilirubinemia using a bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatric Child Health*, 43:279-302.
52. Taheri P, Sadeghi M, Sajjadian N: Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion, *MJIRI* 2014, 28:64.
53. Riordan SM, Bittel DC, Le Pichon JB,et al. (2016). A Hypothesis for Using Pathway Genetic Load Analysis for Understanding Complex Outcomes in Bilirubin Encephalopathy, *Front. In Neuroscience*, 10:376.
54. Brooks JC, Fisher-Owens SA, Wu YW, et al. (2011).Evidence suggests there was not a "resurgence" of kernicterus in the 1990s. *Pediatrics*, 127(4):672-9.
55. Watson D, Rogers JÁ (1961). A study os six representative methods of plasma bilirubin analysis. *J Clin Phatol*, 14:271-8.
56. Puppalar PV, Goswami K, Dhok A (2012). Review on “Evolution of Methods of bilirubina estimation”. *IOSR-JDMS*,1(3):17-18.
57. Hansen TW. (2010). Phototherapy for neonatal jaundice – theraputic effects on more than one level? *Semin Perinatol*, 34:231-4.
58. Tyson JE, Pedroza C, Langer J et al. (2012). Does agresive phototherapy increase mortality while decreasing profound impairment amoung the smallest ans sickest newborns? *J Perinatol*, 32:677-84
59. McDonagh AF.(2010). Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15:141-7.
60. McDonagh AF, Palma LA, Trull Fr et al. (1982). Phototherapy for neonatal jaundice. Configurantional isomers of bilirubin. *J Am Chem Soc*, 104:6867-8.
61. Ebbesen F, Madsen P, Stovring S et al. (2007). Therapeutic effect of turquoise versus blue light with equal irradiance in preterm infants with jaundice. *Acta Paediatric*, 96:837-41.
62. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B et al. (2010). Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res*, 67:656-9.
63. Mreihil K, Madsen P, Nakstad B, et al.(2015). Early formation of bilirubina isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. Double fluorescente lamps vs. Photodiodes, *Pediatric Research*, 78:56-62.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence: Neonatal jaundice: clinical guideline 98. 2010.
65. Salas AA, Mazzi E.(2008)Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: an experience from a developing country. *Acta Paediatr*, 97:154-158.

66. Murki S, Kumar P(2011). Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*,35:175–184.
67. Jackson JC(1997) Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*.
68. Gosttstein R, Cooke IWR.(2003). Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 88:6-10.
69. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 36 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114: 297-316.
70. Marie S, Cresteil T (1989). Phenobarbital-inducible gene expression in developing rat liver: relationship to hepatocyte function. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1009(3):221-8.
71. Dennery AP.(2002) Pharmacological interventions for treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatology*, 7:111-119.
72. Feldman AG, Sokol RJ (2013). Neonatal Cholestasis. *Neoreviews*,14:e63.
73. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH (2013): The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliar atresia: a systematic review. *Neth J Med*, 71:170-173
74. Chen CY, Tsao PN, Chen HL et al. (2004). Ursodeoxycholic acid therapy in very-low-birth-weight infants with parental nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*, 145:317-21.
75. Moyer V, Freese DK, Whittington PF et al. (2004). Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the north American Society for Pediatric Gastroenterology,hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39(2):115-28;
76. Landing BH, Wells TR, Ramicone E (1985). Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol*,4(3-4):309-319.

Anexo 1

Algoritmo 1: Avaliação do RN ictérico ³



Anexo 2

Algoritmo 2: Investigação da causa de hiperbilirrubinémia ^{3,36}

